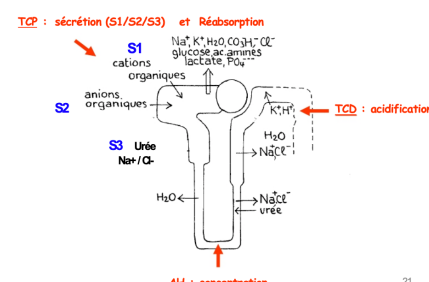
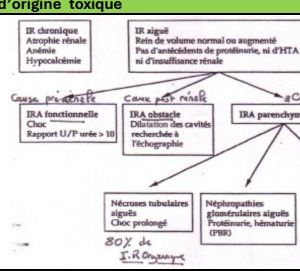


Néphrotoxicité		Flux sanguin Rénal : 20 % du débit cardiaque MAIS rein seulement 0,4 % du corps → barrière de taille / molécules PM > 70 kD / → barrière de charge/ anion Principales fonctions : Excrétions/ Homéostasie/ détoxification / endocrine Fonctions tubulaires : sécrétion active et réabsorption		
Néphrotoxicité = ensemble des altérations fonctionnelles ou structurales rénales, induites directement ou indirectement par les xénobiotiques ou leurs métabolites, quelle que soit la voie de pénétration Premiers signes de néphrotoxicité : Atteintes des fonctions excrétrices : Augmentation Urée / créatinine sanguine => mesure rapide mais non précoce => augmente que si + de 50% des néphrons altérés Abas bruit => Douleur intense/ Sans signe biologique => Colique néphrétique : TT peut nécessiter morphiniques Principales causes : 20 % - toxiques (le + svt médicaments) / 30 % - microorganismes, maladies (diabète ...), héréditaires (polykystose ...)/ 50 % - inconnue (toxique iatrogène, professionnel, environnemental ?) Identification des causes : IRA : imputation toxique aisée / IRC : imputation toxique difficile car : - compensation rénale : altérations fonctionnelles / ↑ filtration glomérulaire ; altérations structurales / hypertrophie - évolution lente : → années ... parfois après arrêt exposition - pas de signe anatomo-clinique spécifique des toxiques ⇒ compensation efficace → atteinte significative non-détectable/⇒ compensation débordée → atteinte d'emblée gravissime, étiologie ? Rein : cavité abdominale (région arrière supérieure)/ rouge foncé/ petits (≈ 150 g chez l'adulte) Glomérules : fin réseau de capillaires sanguins englobés dans la capsule de Bowmann alimentés par 1 artériole afférente et drainé par 1 artériole efférente tous dans le cortex rénal Endocrine : synthèse de rénine / prostaglandines rénales (PGI2, PGE2)/ érythropoïétine/ 1,25-dihydroxy vitamine D3				
Exploration de la fonction rénale				
Test dépistage	Protéines urinaires totales : protéinurie / bandelettes urinaires ; Pas de détection précoce d'IR => après atteinte néphrotique / mise en œuvre aisée mais seuil de détection élevée			
Filtration glomérulaire	Exploration urinaire Protéinurie de haut poids moléculaire (≥ 70kD) : albumine, transferrine, igG Electrophorèse : « classique » RIA, IEA « sensibles » => détection précoce IR / dosage microalbuminurie Microalbuminurie : albuminurie non mesurable par les méthodes « anciennes » N : < 20 mg/24h (10 mg/l)/ atteinte glomérulaire précoce : > 30mg/24h Test de dépistage : surveillance diabète Hématurie : caractéristique atteinte glomérulaire (si pas infection urinaire) ; diagnostic / bandelette - confirmation / microscopie (cylindres d'hématies) inconvenient : pas de détection précoce	Exploration sanguine Créatininémie : N adulte : 50-120 M / ↑ si atteinte glomérulaire Exploration dynamique Clairance glomérulaire : (Cl : volume de plasma épuré de la substance par unité de temps) Substances : exclusivement filtrées / glomérule exogènes (à perfuser => peu utilisées) : inuline, mannitol, thiosulfate endogènes : créatinine (la + utilisée) : N : 126 ± 20 ml/min / atteinte glomérulaire => ↓ Cl créatinine : < 90 ml/min → IR/ < 30 ml/min → signes cliniques		
	Fonctions tubulaires	Explorations urinaires Protéinurie de bas poids moléculaire (< 70kD) : N : réabsorbées à 99% / TCP atteinte tubulaire → ↑ forte et précoce dans urines (↑ faible prot urinaires totales : max 300 mg/l) Protéines dosées : protéine transporteuse du rétinol (RBP retinol binding protein- 21kD) α1-microglobuline (33 kD), β2-microglobuline (12 kD - peu utilisée car dégradation rapide) Intérêt : détection précoce de lésions minimes du tubule rénal Enzymurie : Atteinte tubulaire => ↑ excrétion urinaire enzymes cellules tubulaires Enzymes habituellement dosées : enzymes différentes selon localisation lésion Bordure en brosse : phosphatase alcaline (PAL), leucine aminopeptidase , (γ-GT) Lysosomes : β-N-acétyl-glucosaminidase (NAG) Cytosol : lactate déshydrogénase (LDH), β-D-glucosidase Mitochondries : glutamate déshydrogénase Intérêt : détection précoce de lésions du tubule rénal	Exploration sanguine Ionogramme sanguin :Atteinte tubulaire => ↓ électrolytes (car éliminés / urines) : Na+, K+, Cl-, HCO3-, Ca2+, PO43- Exploration dynamique Clairance tubulaire : Substances : exclusivement sécrétées /tubule ; acide p-aminohippurique (PAH - anion organique) : atteinte tube contourné proximal => ↓ CIPAH	
Susceptibilité rénale aux toxiques				
Facteurs de vulnérabilité	Consommation énergétique importante : si défaut irrigation => ↓ d'apports => dysfonctionnement Flux sanguin rénal important (1800L/j) : reins très exposés aux xénobiotiques présents dans le sang Concentration des toxiques @ donne niveau de toxicité Activité métabolique importante peut provoquer l'apparition de métabolites toxiques			
Facteurs de prédisposit*	= IR préexistantes => âge > 60 ans ; pathologies (diabète, hypotension, athérosclérose, goutte, myélome...) => personnes à risque => directement adapter les posologies sans nécessité du bilan biologique (car à partir du moment où créatinine et urée dépassent les valeurs seuils @ 50% du néphron est endommagé) Equilibre de molécules actives : rénine/angiotensine => vasoconstriction ; prostaglandines / vasodil* et oxygénation			
Mécanisme de néphrotoxicité				
Espèces chimiques	= toxiques ultimes . Composés parents : métaux lourds (Cadmium, Hg, Pt, Pb) Métabolites : éthylène glycol -> acide oxalique; paracétamol -> N-acétyl-p-benzoquinoneimine. CCl4 -> CCl3 OO (radical trichlorométhylperoxy) => métabolites passent par le rein et attaquent le rein / Espèces réactives à l'oxygène : paraquat -> O2			
Toxicité directe	Toxicité du xénobiotique : IR dose-dépendante / Mécanismes : peroxydat* lipidique, atteinte mitochondriale et lysosomiale, perturbat* de l'homéostasie calcique... Toxicité immuno-allergique : vulnérabilité de l'hôte = > IR non dose-dépendante (imprévisible) par signes d' hypersensibilité fièvre, éruption* cutanée, hyperéosinophilie.			
Tox indirecte	↓ irrigation rénale => ↓ apports			
Néphropathies (NP) d'origine toxique				
NP d'origine toxique	IR fonctionnelles (choc) IR structurelles : néphropathies glomérulaires, tubulaires, interstitielles, vasculaires et cancers du rein.			
Insuffisance rénale fonctionnelle	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) : Clinique : rapidement: ↑ urée & créatinine / sang (rétention azotée) ; oligurie sans protéinurie / réversibilité : 2-3 j après arrêt ttt ; Facteurs favorisants : IR chronique, IC, âge avancé, associations diurétiques, IEC ... Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) : Clinique : idem / AINS/ Facteurs favorisants : IR chronique, IC, lésions artérielles association AINS (cause la + fréquente d'IRA...) Produits de contraste iodés (PCI) : 2ème cause d'IRA (13%) ; Clinique : IRA sévère (50% des cas) ; mauvais pronostic (40% décès / diagnostic tardif) ; Traitement : EER Epuration Extra Renale = glomérulonéphrites . Toxicité direct cause d'IRA (13%) ; Clinique : IRA sévère (50% des cas) ; mauvais pronostic (40% décès / diagnostic tardif) ; Traitement : EER Epuration Extra Renale = glomérulonéphrites . Toxicité immunoallergique est + fréquente et non dose-dpt 3 types de toxicité immunoallergique :			
NP glomérulaires toxiques	Mécanisme d'action	Clinique	Toxique	
	Glomérulonéphrite par Ac anti-mb basale (GAAMB)	Ac anti-collagène type IV (uniformément réparti / MB glomérulaire) => dépôt linéaire Ac / MBG => complexes immuns => nécrose glomérulaire	Rapidem: IR avec protéinurie, hématurie Ttt : en urgence : corticothérapie + immunosup	D-pénicillamine : ttt polyarthrite rhumatoïde @ antidote cuivre - RARE
	Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)	Auto-Ac => complexes immuns circulants => dépôts granuleux / face extérieure MBG => perte sélectivité filtration glomérulaire => hyperperméabilité	Lentement (plusieurs mois) : IR + syndrome néphrotique (80%)/ hématurie (50%) Réversibilité : en qqs mois après arrêt traitement => 50% rémission totale	Anti-polyarthrite rhumatoïde : - avec -SH : D-pénicillamine (20%) / sels d'or (Auranofine® ...) IEC : captopril Anti-goutte : probénécide Anti-convulsivant : triméthadione
	Glomérulonéphrite à lésions minimes	Mal connu – ni dépôt d'AC, ni lésion	Lent (pls mois): syndrome néphrotique + IR + oedèmes Ttt : corticothérapie +/- immunosup => 80% rémission	AINS, ampicilline, rifampycine
NP tubulaires Toxiques	Mécanisme : toxicité cellulaire directe Toxiques : médicaments (1-ATB ++ aminosides ; 2-AINS ; 3- PCI ; 4-anticancérx), métx lourds, solvts chlorés, éthylène glycol Clinique : IR sans réaction générale (ni oedème, ni hématurie) + oligurie voire anurie/ Ttt : dialyse si IR persiste -> pronostic svt favorable Méca toxique aminosides : si forte dose ou répétée => accumulat* car interact* charge + des NH2 des aminosides/phospholipides anioniques => pénétrat* accrue dans cellules du TCP => accumulat* ds lysosomes avec inhibi* P.Lipase -> phospholipidose => destruct* lysosomes => lib* protéases => nécrose tubulaire => importance du suivi thérapeutique . L'effet néphrotoxique dépend du nb de NH2 sur l'aminoside. Test PAH (acide para-aminohypurique) : cet acide va servir à juger l'altérat* possible de la fct* rénale. Il va rentrer et sortir du rein donc c'est un bon indicateur pour évaluer la sécrétion tubulaire. Ex : céphaloridine (céphalosporine) altère les néphrons par perturbat* des systèmes de transport actif -> utilisation du PAH. Toxicité du Cadmium (métal lourd) : retrouvé dans bcp de systèmes électroniques. Il est lié physiologiquement à une métallothioléine (protéine de transport) @ pas de toxicité. Forme libre du Cd -> toxicité rénale si > valeur seuil. Toxicité de l'éthylène glycol : principal métabolite = acide oxalique , qui au contact du calcium -> oxalate de calcium -> cristallisation et formation de cailloux. Csq : trou anionique, acidose métabolique (car format* acides glycolique et glyoxylique) + douleur très violente à cause de la colique néphrétique			

Pharmacocinétique- Personne âgée		
Absorption	Absorption orale : • ↑ pH gastrique → possible absorption des médicaments « acides faibles » : Ex.AINS, acide valproïque, sulfamidés, céfuroxime axétil, acénocoumarol → possible absorption des médicaments « bases faibles » : Ex. allopurinol, amiodarone, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques • ↓ vidange gastrique, motilité intestinale, surface de résorption duodénale et du débit sanguin intestinal : ↓ vitesse d'absorption et ↑ T_{max} • ↓ concentration des protéines responsables du transport actif : – absorption des médicaments absorbés par transport actif (ex. calcium, fer, vitamine B12)	Absorption IM, S C , transdermique : Absorption IV inchangée avec l'âge ! • ↓ perfusion régionale tissulaire, ↓ masse musculaire et/ou immobilité, atrophie derme et épiderme : ↓ absorption IM, SC et transdermique ⚠ : Impact clinique peu significatif / Vigilance si ttt antiacide par IPP et anti H2 (augmente pH gastrique => espacer les prises ou arrêt)
Distribution	Modification de la composition corporelle avec l'âge : ↑ masse adipeuse et ↓ masse musculaire : ↑ V_d et T_{1/2} des molécules liposolubles à ↓ conc. Plasmatique : Ex. benzodiazépines, antipsychotiques, ATD tricycliques, amiodarone ↓ eau corporelle totale => ↓ du V_d et du T_{1/2} des médicaments hydrosolubles à ↑ conc. Plasmatique : Ex. bêta-lactames, glycopeptides, digoxine, lithium ↓ débit sanguin cardiaque (1% /an après 30 ans)>> ↓ perfusion des organes et du délai d'action (ex. induction anesthésie) ↓ albumine sérique (physio/patho) et ↑ α1 glycoprotéines acides et globulines=> ↑ fraction libre mdt fortement liés à l'albumine : Ex. amiodarone, antiépileptiques, AINS, AVK, diazépam.. ⚠ : Impact clinique peu significatif SAUF diurétiques => ⚠ surdosage => Mds ++ liés à l'albumine (association !!) et index thérapeutique étroit + pathos (dénutri déshydratation, IR, IH...)	
Métabolisation	• ↓ débit sanguin hépatique (de 0,5 à 1,5% par année après 25 ans), du volume hépatique, du nombre d'hépatocytes : ↓ EPPH ET↑ biodisponibilité mdt à coefficient d'extraction hépatique élevé (ex. vérapamil, morphine, propranolol) ↓ activité de métabolisation de phase 1 (+ variabilité interindividuelle) : ↑ demi-vie des médicaments métabolisés par les CYP450 (ex. carbamazépine) ⚠ Effets de l'âge sur le métabolisme hépatique et adaptation posologique difficilement évaluables et applicables en pratique clinique	
Élimination	Déficit de la fonction rénale chez sujet âgé : ↓ perfusion rénale d'environ 1% par an après l'âge de 50 ans/ ↓ DFG d'environ 8 ml/ min/ décennie à partir de 30 à 40 ans • « Probabilité d'une IR(DFG < 60 ml/ min/ 1,73 m2) augmente de 10 à 20% entre 70 et 80 ans, et plus encore après 80 ans ». • Insuffisance rénale liée à l'âge (+ IR C / IR A) ↓ masse rénale, nb de néphrons, flux sanguin rénal/ ↓ filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire + réabsorption tubulaire : ↑ T_{1/2} mds ou métabolites actifs à E rénale avec risque accru EI Nécessité d'adaptation posologique à la fonction rénale : ↓ dose / ↑ intervalle entre prises/ Proscrire ! => Évaluation de la fonction rénale !! Estimation de la fonction rénale : À partir de la créatinine sérique/ Plusieurs formules disponibles : Cockcroft et Gault : clairance à la créatinine en ml/min	
Conclusion		
1 IR AIGÜES = 80 % des NECROSES TUBULAIRES : Concentration de Thioloiprives : Métaux lourds (se fixent sur –SH) => lyse Mb/ Aminoglycosides : principales causes de néphropathies médicamenteuses => Attention associations avec AINS et risque majoré avec âge 2. Mécanismes Immunologiques Non prévisibles chez animal (toxicité inconstante) ; Petit nombre de Cas		
Exploration	Exploration sur le sang : Créatinémie > 120μMol/L / Urémie > 9 μMol/L => IR/ marqueurs très précoces / Augmentation si atteinte rénale > 50% Exploration dynamique : Calcul de Clairance (conc. Urinaire x Vol. urinaire) / Conc. Plasmatique Mesure efficacité épuration : insuline (évalue fonction glomérulaire)/ glucose (évalue réabsorption tubulaire)/ PAH (évalue sécrétion tubulaire et transport actif) (Acide para amino hippurique)	